

INHALANT

Patent Number: JP7053358
Publication date: 1995-02-28
Inventor(s): SAKAGAMI MASAHIRO; others: 03
Applicant(s): TEIJIN LTD
Requested Patent: ☐ JP7053358
Application Number: JP19930203171 19930817
Priority Number(s):
IPC Classification: A61K9/72; A61K9/12; A61K31/135; A61K31/275; A61K31/455; A61K31/55; A61K45/00
EC Classification:
Equivalents:

Abstract

PURPOSE:To provide an inhalant containing a calcium antagonistic agent as the active substance, having selective depressing action on lung circulation blood pressure and useful e.g. as a new specific and selective treating agent for the symptom to specifically increase exclusively the lung circulation blood pressure such as pulmonary hypertension.
CONSTITUTION:This inhalant having selective depressing action on lung circulation blood pressure is produced by using a calcium antagonistic agent such as dihydropyridine compound (e.g. palonidipine hydrochloride, nifedipine, nicardipine and nitrendipine), a homoveratrylamine compound (e.g. verapamil), a benzothiazepine compound (e.g. diltiazem), a piperylazine compound (e.g. cinarizine) and a diphenylpropylamine compound (e.g. prelamine) as an active substance, suspending the substance together with a suspension assistant (e.g. sorbitan trioleate) in a liquid fluorinated hydrocarbon and filling the dispersion together with a propellant such as a fluorinated hydrocarbon mixture into a spraying vessel e.g. by refrigeration filling method.

Data supplied from the esp@cenet database - I2

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開平7-53358

(43) 公開日 平成7年(1995)2月28日

(51) Int.Cl. ⁶	識別記号	序内整理番号	F I	技術表示箇所
A 6 1 K	9/72			
	9/12	L		
	31/135	9454-4C		
	31/275	A C D		
	31/455	A B S		

審査請求 未請求 請求項の数 6 O L (全 5 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願平5-203171

(22) 出願日 平成5年(1993)8月17日

(71) 出願人 000003001

帝人株式会社

大阪府大阪市中央区南本町1丁目6番7号

(72) 発明者 阪上 正裕

東京都日野市旭が丘4丁目3番2号 帝人株式会社東京研究センター内

(72) 発明者 左近 聖之

東京都日野市旭が丘4丁目3番2号 帝人株式会社東京研究センター内

(72) 発明者 牧野 悠治

東京都日野市旭が丘4丁目3番2号 帝人株式会社東京研究センター内

(74) 代理人 弁理士 前田 純博

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 吸入剤

(57) 【要約】

【目的】 肺循環血圧の選択的低下作用を有する吸入剤を提供する。

【構成】 カルシウム拮抗薬を活性物質として含んでなり肺循環血圧の選択的低下作用を有する吸入剤。

1

【特許請求の範囲】

【請求項1】 カルシウム拮抗薬を活性物質として含んでなり肺循環血圧の選択的低下作用を有する吸入剤。

【請求項2】 さらに噴射剤を含んでなる請求項1記載の吸入剤。

【請求項3】 カルシウム拮抗薬が、ジヒドロピリジン系化合物、ホモベラトリルアミン系化合物、ベンゾチアゼピン系化合物、ピペラジン系化合物、ジフェニルプロピルアミン系化合物およびその薬学的に許容され得る塩からなる群から選ばれる1以上の化合物である請求項1又は2に記載の吸入剤。

【請求項4】 カルシウム拮抗薬が、塩酸パロニジピンである請求項1又は2に記載の吸入剤。

【請求項5】 吸入剤が粉末状組成物である請求項1～4のいずれか1項に記載の吸入剤。

【請求項6】 カルシウム拮抗薬が、その粒子径が0.5～5 μ mである請求項5記載の吸入剤。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【産業上の利用分野】本発明は、肺高血圧症をはじめとする肺循環血圧のみが特異的に上昇した症状に対する新しい特異的・選択的な治療剤に関する。

【0002】更に詳しくは本発明は、肺高血圧症をはじめとする肺循環血圧のみが特異的に上昇した症状に対し、正常レベルにある体位性血圧を低下させることなく肺循環血圧のみを選択的に低下させるカルシウム拮抗薬を活性物質として含んでなる吸入剤に関する。

【0003】

【従来の技術】ヒトにおける血液循環は心臓の左側を駆動とする体循環と右側を駆動とする肺循環の二つに大別される。肺循環では血液は肺胞部より酸素を取り込み、二酸化炭素を放出しており、酸素濃度の高い血液は体循環へと巡り、体の各部位へ分布する。

【0004】正常成人の体循環血圧である体位性血圧(SAP)は通常80～100mmHgであり、また一方肺動脈圧(PAP)は12～15mmHg、正常肺毛細管圧は7～10mmHgとなっている。これに対して肺動脈圧が正常レベルよりも上昇している状態は“肺高血圧”といわれ、ヒトにおいては肺動脈圧が急性あるいは慢性的に正常レベルより5～10mmHg上昇したとき肺高血圧症と診断される。肺動脈圧が著しく上昇すると、血漿が毛細管から肺間質部や肺胞へ漏出し、浮腫等を生じ、肺機能異常を来したり、右心室圧負荷増大により右心室肥大・右心不全を来したりして、予後死に至ることが多い。

【0005】肺高血圧症はその症状の成因および発症から、“急性”と“慢性”の2つに分類される。急性肺高血圧症では、例えば高度病などの酸素圧低下、アシドーシス、炎症、肺塞栓症などに起因して、肺血管平滑筋の収縮による可逆的な症状として発症する。この場合、ま

2

ず酸素吸入によって低酸素状態からの回避が救急処理としてとられ、さらに速効性の血管拡張薬である降圧薬(主にカルシウム拮抗薬)が注射によって投与される。一方、慢性肺高血圧症では慢性動脈血酸素分圧低下、血栓塞栓症、原発性肺高血圧症など、肺血管の構造的収縮(低酸素性肺血管攣縮)に起因して不可逆的な症状として発症することが多い。この場合、体動時の呼吸困難感、易疲労感程度の状態から失神、右心不全に至る状態まで症状は広範で、診断はカテーテル施行による肺動脈圧モニタリングによってはじめてなされるため、非常に診断しにくい。

【0006】また特に慢性肺高血圧症は、慢性閉塞性肺疾患(COPD)、びまん性肺線維症、肺臓炎をはじめとして、多くの重篤な呼吸器疾患、たとえば成人呼吸促進症候群(ARDS)や新生児持続性肺高血圧症(PPHP)などに潜在もしくは発症するとされており、さらに重篤な心臓循環器疾患であるいわゆるco pulmonaleなどとも関係するともいわれている。ひとえに確診手段がカテーテル施行以外ないこともあって、ほとんどの呼吸器疾患、心臓循環疾患に肺高血圧状態は潜在的に存在するとの判断もある(Pulmonary Diseases and Disorders, 2nd Ed., McGraw-Hill, New York, 1988)。

【0007】このような肺高血圧症に対しては従来より、全身性の血管拡張作用があると知られているニトロプルシッド、ヒドララジンなどが適用されてきた。さらに近年ではカルシウム拮抗薬、亜硝酸薬、 α 遮断薬、 β 刺激薬、アンジオテンシンII転換酵素阻害薬なども適用されている。しかし、これらの薬物は肺循環血圧を低下させるのみならず、全身に対しても作用し、体位性血圧までも低下させることは自明である。体位性血圧の著しい低下はかえって静脈血貯留、末梢低血圧(Shock)、右心室虚血症などの心疾患をかえて引き起こすことになってしまう(Circulation, Vol. 63, 87～, 1981)。たとえば、ARDSからの急性肺高血圧症患者15名にニトロプルシッドを静注投与すると、平均肺動脈圧(mPAP)は29.9mmHgから24.2mmHgへ低下し、肺血管抵抗(PVR)も32%低下し、有効な結果が得られる。しかし、体位性血圧である大動脈圧も89.6mmHgから70mmHgの正常レベル以下の低値になってしまい、大きな副作用を生じることになってしまう。このような結果は上述の全身性血管拡張作用があるとされている薬物のほとんどすべてに報告されており、効果が確実である一方で、副作用もある第一選択薬群として現在まで処方されてきた。

【0008】一方、特に肺血管において非プロスタノイド内皮細胞由来弛緩因子(EDRF)が内皮細胞より放出されて血管平滑筋を弛緩することが報告されている。EDRFは血管平滑筋で酵素グアニルシクラーゼを刺激し、その結果cGMPを介して平滑筋を弛緩する。Ignarroら(Proc. Natl. Acad. Sci., Vol. 84, 9625～,

1987) およびPalmerら (Nature, Vol. 327, 524, 1987) によってこのEDRFが一酸化窒素(NO)であることが確認され、この一酸化窒素が従来適用されていた有機硝酸塩であるニトロプルシッドや硝酸グリセリンでも分解されて産生していたと考えられている。

【0009】この一酸化窒素を吸入投与することによって肺高血圧症をはじめとする肺循環血圧の上昇を低下させることが現在までに確認されている (Am. Rev. Respir. Dis. Suppl., Vol. 137, No. 107 ~ , 1988)。Iggarroら (Circ. Res., Vol. 65, 1~ , 1989) は7人の原発性肺高血圧症患者に40ppmの一酸化窒素を吸入をさせて、平均肺動脈圧が59.6mmHgから56.7mmHgに6%低下したことを報告しており、しかも、このとき懸念される体位性血圧の低下は観察されなかった。このような結果を背景に、一酸化窒素を吸入させて肺循環血圧のみを特異的に低下させることを特徴とした吸入剤が開示されている (WO92/10228号明細書)。しかし、一酸化窒素吸入療法は速効性がある一方でその効果持続時間が2分と短いこと、およびFoubertら (Lancet, Vol. 339, 1615~ , 1992) が指摘しているように80ppm以上の一酸化窒素吸入では二酸化窒素(NO₂)への経時的移行が問題となることなど臨床応用には未だ問題が山積みされており、治療法として懸念視する向きも大きい。

【0010】

【発明が解決しようとする課題】前述の通り、特異的に肺循環血圧のみが上昇した症状に対し従来、血管拡張に有効な薬物が経口、舌下、注射投与されたり、内皮細胞由来弛緩因子である一酸化窒素が吸入投与されたり、あるいは低酸素状態からの回避を目的として高濃度酸素が吸入投与されてきた。特にカルシウム拮抗薬はその確実な血圧低下作用により、体位性血圧も低下させる大きな欠点はあるものの、第一選択薬として処方されてきた。しかし、急性または慢性的に肺循環血圧のみが特異的に上昇している症状に対し、医師によらなければ投与できない注射は通院を必須とするという点で不便であり、一方経口、舌下投与についても強い末梢性副作用として体位性低血圧をもたらすことにより管理下投与を必要とされてきた。一方、一酸化窒素や高濃度酸素吸入においても副作用としての体位性低血圧は起きないものの、その効果持続時間があまりにも短く、治療および管理に耐えるものでは今のところない。

【0011】このような点から、カルシウム拮抗薬のような有効な薬物を副作用ともいえる体位性低血圧をもたらすことなく、肺循環血圧のみを低下させる、さらに経口投与などと同様に簡便かつ安全、そしてある程度効果の持続が期待できる製剤が従来より望まれていた。

【0012】そこで我々は、投与が簡便かつ安全で体位性低血圧を回避せしめつつ、肺循環血圧の選択的低下作用を有する製剤、さらに肺循環血圧の選択的低下作用に

速効性及び持続性のある製剤を提供すべく鋭意検討した。

【0013】その結果、驚くべきことにカルシウム拮抗薬は、吸入投与によって体位性血圧の低下という不都合な影響なく肺循環血圧を低下させること、しかもその作用には速効性があることがわかった。

【0014】

【課題を解決するための手段】すなわち本発明はカルシウム拮抗薬を活性物質として含んでなり肺循環血圧の選択的低下作用を有する吸入剤である。

【0015】本発明に用いられるカルシウム拮抗薬としては、塩酸バロニジピンをはじめとしたニフェジピン、ニカルジピン、ニトレンジピン等のジヒドロピリジン系化合物；ベラパミル等のホモベラトリルアミン系化合物；ジルチアゼム等のベンゾチアゼピン系化合物；シナリジン等のピペラジン系化合物；プレラミン等のジフェニルプロピルアミン系化合物等を挙げることができる。

【0016】これらのなかでも本発明のカルシウム拮抗薬としてはジヒドロピリジン系化合物が好ましく、なかでも塩酸バロニジピン、ニフェジピン、ニカルジピン等を好ましいものとしてあげることができる。

【0017】本発明の吸入剤は、カルシウム拮抗薬単独で、あるいは必要に応じて吸入用の噴射剤及び/又は担体を含有することもでき、液状組成物あるいは粉末状(固体)組成物として投与することができる。

【0018】かかる噴射剤及び担体としては従来公知のものを用いることができ、例えばこれらのカルシウム拮抗薬が水溶性の場合には、該活性物質は水性溶液に加えることができ、窒素とともにスプレー容器に圧下で充填できる。しかしながら、該活性物質とたとえばソルビタントリオーレートのような懸濁補助剤とを約5~20℃の温度で、液状のフッ化炭化水素化合物と混合し、該混合物を安全な噴射剤混合物(フッ化炭化水素:12:114)とともに冷却充填法によってスプレー容器に移し、そして直ちにそれを密封するのがより普通である。

【0019】またさらには、微粒子形態の活性物質、すなわち0.5~5μmの粒子径を有する活性物質を、必要に応じて乳糖のような同じく微細に分散した担体とからなる粉末組成物を得、これを硬カプセルに充填し、通常の機械的粉末吸入器を使用して投与することができる。

【0020】活性物質としてカルシウム拮抗薬が固体あるいは液状で吸入されたとき、その粉末あるいは液滴はまず肺気道内に沈着することが望ましい。肺に吸入された粉末あるいは液滴が標的部位に効率よく到達・沈着するには粒子の大きさ、密度、形、電荷などの粒子の性質、液滴濃度、粉末あるいは液滴の粒度分布、患者の呼吸パターンなどの多くの要因が関与する。しかし、それらの中で最も重要な因子は粒子の大きさ(粒子径)であ